

⑯

Int. Cl. 2:

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



C 07 D 413/14

C 07 D 409/14

A 61 K 31/495

DT 26 25 258 A 1

Offenlegungsschrift 26 25 258

⑯

Aktenzeichen:

P 26 25 258.4

⑯

Anmeldetag:

4. 6. 76

⑯

Offenlegungstag:

9. 12. 76

⑯

Unionspriorität:

⑯ ⑯ ⑯

6. 6. 75 Schweiz 7353-75

19. 3. 76 Schweiz 3506-76

⑯

Bezeichnung:

Dibenzo[b,f]thiepinderivat

⑯

Zusatz zu:

P 24 12 522.2

⑯

Anmelder:

F. Hoffmann - La Roche & Co AG, Basel (Schweiz)

⑯

Vertreter:

Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8000 München

⑯

Erfinder:

Kyburz, Emilio, Dr., Reinach; Aschwanden, Werner, Ettingen (Schweiz)

DT 26 25 258 A 1

Patentanwälte
Dr. Franz Lederer
Dipl.-Ing. Reiner F. Meyer
8000 München 30
Lucile-Grahn-Str. 22, Tel. (089) 472947

4. Juni 1976

2625258

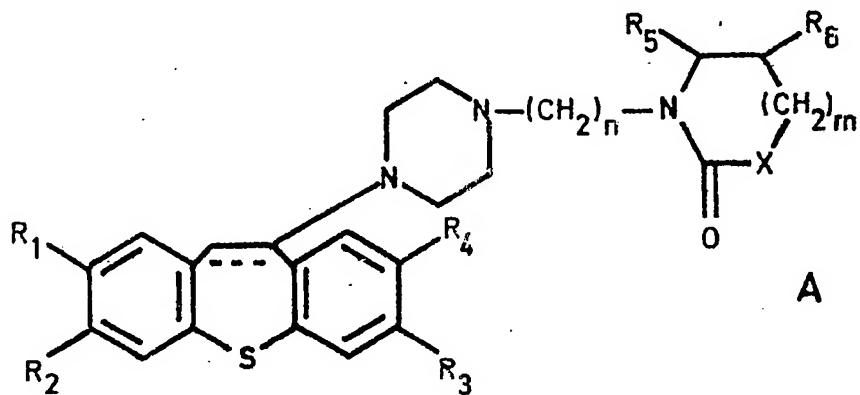
RAN 4008/286

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Dibenzo[b,f]thiepinderivat

Gegenstand des Hauptpatents

(Patentanmeldung P 24 12 522.2) ist eine Gruppe von neuroleptisch wirksamen Dibenzo[b,f]thiepinderivaten der allgemeinen Formel



in der einer der beiden Substituenten R₁ und R₂ bzw. R₃ und R₄ Wasserstoff und der andere Methyl, Methoxy,

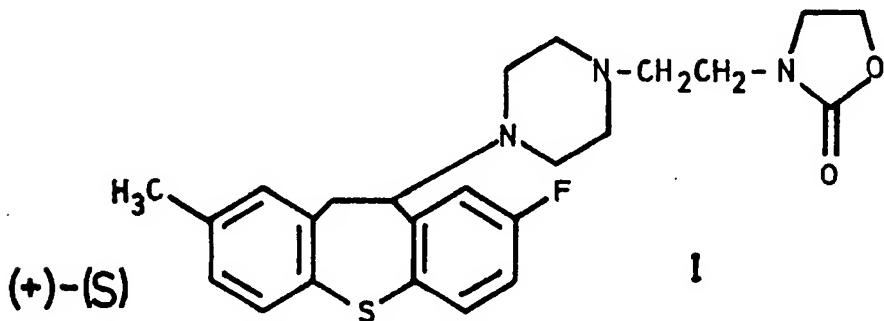
609850/1117

Mn/8.3.1976

Methylthio, Dimethylsulfamoyl, Chlor, Fluor oder Tri-
fluormethyl darstellt und worin ferner n die Zahl 2
oder 3, m die Zahl 0 oder 1, X Schwefel, Sauerstoff,
Imino, niederes Alkyl-imino oder Methylen und R_5 und
 R_6 Wasserstoff oder zusammen die Gruppe  darstellt, und die gestrichelte Bindung hydriert sein
kann,

sowie Salze dieser Verbindungen.

Im Rahmen dieser Erfindung wurde gefunden, dass ein
unter die Formel A fallendes optisch aktives Isomeres, und zwar
das in (S)-Konfiguration vorliegende (+)-Enantiomere des
3- $\sqrt{2}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-
10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl-2-oxazolidinons der Formel



sowie dessen Salze sich durch besonders starke neuroleptische
Wirkung und geringe Toxizität auszeichnen.

Die vorliegende Erfindung betrifft demnach das
erwähnte (+)-(S)-Enantiomere der Formel I und dessen
Salze.

Das im Rahmen der vorliegenden Erfindung definierte (+)-Enantiomere der Formel I bezieht sich auf eine Verbindung, welche in Chloroformlösung in Natriumlicht (D-Linie, $\lambda = 589 \text{ m}\mu$) das Licht positiv dreht. Dieses (+)-Enantiomere besitzt (S)-Konfiguration.

Das entsprechende (-)-Enantiomere wird demnach als die Verbindung definiert, welche in Chloroformlösung das Natriumlicht negativ dreht. Dieses (-)-Enantiomere besitzt (R)-Konfiguration.

Das neue erfindungsgemäße (+)-(S)-Enantiomere und dessen Salze zeichnen sich durch starke zentraldämpfende und neuroleptische Eigenschaften aus. Besondere Vorteile sind die geringe Toxizität und die relativ geringfügigen kataleptischen Nebenwirkungen dieser Verbindungen. Sie können somit beispielsweise zur Behandlung akuter oder chronischer Schizophrenie sowie auch als Tranquillizer eingesetzt werden.

Das (+)-(S)-Enantiomere der Formel I und dessen Salze werden erfindungsgemäß durch ein Verfahren hergestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man

- a) racemisches 3-[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon in die Enantiomeren spaltet und das (+)-(S)-Enantiomere isoliert oder dass man
- b) das entsprechende Enantiomere von 1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin mit einem 2-(2-X-Aethyl)-oxazolidinon, worin X eine austretende Gruppe darstellt, umsetzt,

wonach man erwünschtenfalls das erhaltene Produkt in ein Salz überführt.

609850/1117

Das gemäss Alternative a) des erfindungsgemässen Verfahrens als Ausgangsverbindung eingesetzte rac-3-/2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon kann beispielsweise durch Erhitzen von 3-[2-(1-Piperazinyl)-äthyl]-2-oxazolidinon mit 10-Chlor-8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin in einem organischen Lösungsmittel, zweckmässig in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform oder Methylenchlorid, hergestellt werden. Das 3-[2-(1-Piperazinyl)-äthyl]-2-oxazolidinon wird z.B. durch Kondensation von N-Benzyl-Piperazin mit 3-(2-Chloräthyl)-oxazolidinon in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Kaliumcarbonat oder Triäthylamin, und anschliessende hydrogenolytische Abspaltung der N-Benzylgruppe hergestellt. Für die Herstellung des 10-Chlor-8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepins wird auf Beispiel 1 verwiesen.

Die erfindungsgemässe Spaltung der optischen Isomeren aus rac-3-/2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]-thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon erfolgt durch Umsetzung mit einer optisch aktiven organischen Säure. Als solche Säuren kommen z.B. in Betracht: Weinsäure, Aepfelsäure, Mandelsäure, Di-O-benzoyl-weinsäure (2,3-Dibenzoyloxy-bernsteinsäure), Di-O-toluoyl-weinsäure, Camphersäure, Campher-10-sulfonsäure (2-Oxo-bornan-sulfonsäure-10), 3-Brom-campher-8-(oder 10)-sulfonsäure [3-endo-Brom-2-oxo-bornan-sulfonsäure-8 (oder -10)], Diaceton-2-keto-gulonsäure (2,3:4,6-Di-O-isopropyliden- α -xylo-2-hexulofuranosonsäure) oder 2,2'-(1,1'-Dinaphthyl)-phosphorsäure. Als Lösungsmittel kommen polare organische Lösungsmittel zur Anwendung, wie niedere Di-alkylketone, z.B. Aceton oder Methyläthylketon, oder niedere Alkanole, wie Methanol oder Aethanol. Ein besonders bevorzugtes Spaltungsagens ist (+)-Campher-10-sulfonsäure in einem niederen

Dialkylketon, insbesondere in Aceton. Die mögliche Temperatur variiert im weiten Rahmen und liegt allgemein zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches. Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird rac-3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl-2-oxazolidinon mit (+)-Campher-10-sulfonsäure in Aceton unter Rückflussbedingungen erhitzt und das ausfallende, optisch aktive Salz abgetrennt.

Es ist im allgemeinen bevorzugt, die Auskristallisation des optisch aktiven Salzes aus der Lösung derart zu beschleunigen, dass man die Lösung mit einer geringen Menge desselben Salzes in fester Form animpft.

Aus dem in obiger Weise ausgefälltten, optisch aktiven Salz kann die erwünschte (+)-(S)-Enantiomerenbase durch Neutralisierung in üblicher Weise erhalten werden, z.B. durch Behandeln mit wässriger Alkalilauge oder, vorzugsweise, durch Chromatographie an einem basischen Träger, wie Aluminiumoxid. Die Base wird in üblicher Weise gereinigt, z.B. durch Chromatographie und/oder Umkristallisation aus einem organischen Lösungsmittel, z.B. aus einem niederen Alkanol, wie Aethanol.

Zur Erhöhung der Ausbeute am gewünschten (+)-(S)-Enantiomeren kann das erhaltene (-)-(R)-Enantiomere wieder in die racemische Form zurückgeführt und diese erneut in die optischen Antipoden aufgespalten werden. Die Umwandlung in das Racemat kann sowohl katalytisch als nicht-katalytisch erfolgen. Die katalytische Racemisierung verläuft z.B. in einem Gemisch einer niederen Alkancarbonsäure, wie Essigsäure, und einem niederen Alkanol, wie Methanol, durch Behandlung in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 180°C mit einem Edelmetallkatalysator, wie Raney-Nickel, Raney-Cobalt oder Palladium, und Wasserstoffgas. Nach einer nicht-katalytischen Racemisierungsmethode wird das (-)-Enantiomere

mit einer wässrigen Säure, z.B. einer niederen Sulfonsäure, wie Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder einer anorganischen Säure, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, zur Abspaltung der Seitenkette erhitzt, die erhaltene, racemische 10-Hydroxy-verbindung halogeniert, z.B. mit Thionylchlorid oder -bromid, oder mit einem Halogenwasserstoff in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie Chlorwasserstoff und Calciumchlorid, und die erhaltene racemische 10-Chlorverbindung wie oben beschrieben mit 3-[2-(1-Piperazinyl)-äthyl]-2-oxazolidinon umgesetzt. Nach einer anderen, nicht-katalytischen Racemisierungs-methode wird das Wasserstoffatom in Stellung 10 des (-)-(R)-Enantiomeren durch ein reaktives Metallatom ersetzt, beispielsweise mit Hilfe eines Alkalimetallhydriids, Alkalimetallamids oder eines niederen Alkalimetallalkanolats (wie das t-Butylat oder Aethylat) in einem inerten organischen Lösungsmittel oder (bei Alkalimetallamiden) in flüssigem Ammoniak bei einer Temperatur zwischen Raum- und der Siedetemperatur des Lösungsmittels bzw. bei der Temperatur von flüssigen Ammoniak. Nach Umsetzung des Substitutionsproduktes mit einem Protonendonator, z.B. Wasser oder einer wässrigen Säure, wie Essigsäure, erhält man wieder racemisches 3-[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon, das in der oben angegebenen Weise in die Enantiomeren aufgespalten werden kann.

Das gemäss Alternative b) des erfindungsgemässen Verfahrens als Ausgangsverbindung verwendete Enantiomere von 1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin besitzt (+)-(S)-Konfiguration und wird beispielsweise durch Umsetzen von rac-10-Chlor-8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin mit N-Carbäthoxypiperazin und hydrolytische Abspaltung der N-Carbäthoxygruppe sowie Trennung der optischen Antipoden aus dem erhaltenen Produkt hergestellt. Die Trennung kann im wesentlichen in der gleichen Weise wie die Trennung

des obigen rac-3-/2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl/2-oxazolidinons durchgeführt werden. Das erfindungsgemäss verwendete 2-(2-X-Aethyl)-oxazolidinon wird z.B. durch Erwärmen eines Gemisches von Diäthanolamin und Diäthylcarbonat, Abdestillieren des gebildeten Aethanols, und Behandlung des erhaltenen 2-(2-Hydroxyäthyl)-oxazolidinons mit einem Halogenierungsmittel, z.B. Thionylchlorid oder -bromid, oder mit einem alkyl- bzw. arylsubstituierten Sulfonsäurehalogenid, z.B. mit Methansulfonsäure-, Benzolsulfonsäure-, Toluolsulfonsäure oder Brombenzosulfonsäurechlorid bzw. -bromid, hergestellt.

Die erfindungsgemässen Umsetzung des oben erwähnten Enantiomeren von 1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin mit einem 2-(2-X-Aethyl)-oxazolidinon, worin X eine austretende Gruppe darstellt, erfolgt zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol oder Toluol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z.B. Chloroform, einem Aether, z.B. Dioxan oder Dimethoxyäthan, einem niederen Alkanol, wie Methanol oder Aethanol, einem Keton, wie Aceton oder Methyläthylketon, oder auch in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Es ist bevorzugt, die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchzuführen, z.B. in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder in Gegenwart einer inerten organischen Base, z.B. Triäthylamin. Die Temperatur der Umsetzung liegt vorzugsweise im Bereich zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Das erhaltene (+)-(S)-3-/2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl/2-oxazolidinon bildet Salze sowohl mit anorganischen als auch

mit organischen Säuren z.B. mit Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, mit anderen Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, sowie mit organischen Säuren, wie Weinsäure, Citronensäure, Campher-10-sulfonsäure, Methan- oder Aethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Mandelsäure usw. Bevorzugte Salze sind die Hydrohalogenide, insbesondere die Hydrochloride, die Maleate und die Methansulfonate. Die Säureadditionssalze werden vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aethanol, Aceton oder Acetonitril, durch Behandeln der freien Base mit der entsprechenden, nicht wässrigen Säure hergestellt. Im Hinblick auf die zwei Stickstoffatome am Piperazinrest sind Salze mit entweder einem oder zwei Moläquivalenten Säure pro Moläquivalent Base möglich (Mono- bzw. Di-salze). Je nach dem molaren Verhältnis zwischen der freien Base und der verwendeten Säure sowie je nach der Löslichkeit des entsprechenden Mono- bzw. Di-salzes im verwendeten Lösungsmittel erhält man ein Mono- oder ein Di-salz.

Das (+)-(S)-3-β-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo-[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon ist eine kristalline, feste Substanz, die in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie z.B. Chloroform oder Methylenchlorid relativ gut löslich, in Alkanolen, wie Methanol oder Aethanol, etwas weniger löslich und in Wasser relativ unlöslich ist.

Die Säureadditionssalze des (+)-(S)-3-β-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinons sind kristalline, feste Substanzen. Sie sind in Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid und in niederen Alkanolen, wie Methanol oder Aethanol, und zum Teil auch in Chloroform, Methylenchlorid und Wasser gut löslich. Sie sind in Benzol, Aether und Petroläther relativ unlöslich.

Das (+)-(S)-3-[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon, welches eine Toxizität an der Maus (LD50) von >8000 mg/kg p.o. (nach 24 Stunden) und 2100 mg/kg p.o. (nach 10 Tagen) und eine Katalepsiewirkung (ED50) an der Ratte von 34 mg/kg i.p. besitzt, was auf eine geringe Toxizität und eine geringfügige kataleptische Nebenwirkung hinweist, besitzt eine starke neuroleptische Wirkung (316% Erhöhung des Homovanillinsäuretitors am Gehirn der Ratte nach Verabreichung von 100 mg/kg p.o., 248% Erhöhung nach 25 mg/kg p.o.) sowie einen starken zentraldämpfenden Effekt [50%-ige Reduktion der Haltezeit im Rotierstab-Test (ED50) bei 2,6 mg/kg p.o.]. Das Produkt hat ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Chlorpromazin, ein bekanntes neuroleptisch und zentraldämpfend wirksames Mittel.

Die für die Feststellung der Wirksamkeit bzw. der Nebenwirkungen verwendeten Testmethoden werden nachstehend kurz beschrieben:

Neuroleptische Wirkung:

Bestimmung von Homovanillinsäure

Ratten werden 2 Stunden vor dem Töten mit der Prüfsubstanz gespritzt. Homovanillinsäure wird vom Ueberstand des Hirnhomogenats in Butylacetat und später in einer wässrigen Lösung extrahiert und mit Kaliumferricyanid zu einem fluoreszierenden Dimer oxidiert. Aus der erhöhten Konzentration von Homovanillinsäure (HVS) kann man schliessen, dass die Prüfsubstanz neuroleptisch wirkt, d.h. sie erhöht das Turnover von Dopamin in den Basalganglien. Der Homovanillinsäuretiter in unbehandelten Ratten wird willkürlich auf 100% festgelegt.

Zentraldämpfende Wirkung:

Rotierstab-Test

Im Rotierstab-Test wird die Fähigkeit von Mäusen untersucht, eine koordinierte, motorische Leistung zu vollbringen. Mäuse werden nach peroraler Verabreichung der Prüfsubstanz auf einen horizontalen, langsam rotierenden Stab gesetzt und die Zeit bis zum Herabfallen gemessen. Die ED50 ist diejenige Dosis, die die Haltezeit gegenüber derjenigen vor Verabreichung der Prüfsubstanz um 50% reduziert.

Nebenwirkungen:

I. Katalepsietest

Eine kataleptische Wirkung ("Wachsrigidität", d.h. abnorm langes Beibehalten einer aufgezwungenen Körperstellung) gilt bei zentraldämpfend bzw. neuroleptisch wirksamen Verbindungen als eine störende Nebenwirkung und zeugt von motorischen Störungen. Die Prüfsubstanz wird an der Ratte intraperitoneal verabreicht. Die Tiere gelten als kataleptisch, wenn die homolateralen Extremitäten für mindestens zehn Sekunden in gekreuzter Lage verbleiben. Die Zahl der kataleptischen Tiere wird alle 30 Minuten während 6 Stunden notiert. Die ED50 ist die Dosis, bei der 50% der Tiere Katalepsie zeigen.

II. Toxizität

Gruppen von 4 Mäusen pro Dosis werden mit steigenden Mengen der Prüfsubstanz peroral behandelt. Die Mortalität wird nach 24 Stunden und nach 10 Tagen ermittelt und die Dosis, bei der 50% der Tiere überleben, berechnet (LD50).

Die erfindungsgemäßen Produkte können in der Humantherapie als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale, z.B. orale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen

oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Oele, Gummi arabicum, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konserverungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Zweckmässige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten ca. 1 bis 200 mg eines der erfindungsgemässen Produkte. Zweckmässige orale Dosierungsbereiche liegen bei etwa 0,1 mg/kg pro Tag bis etwa 10 mg/kg pro Tag. Zweckmässige parenterale Dosierungsbereiche liegen bei etwa 0,01 mg/kg pro Tag bis etwa 1.0 mg/kg pro Tag. Es können indessen die erwähnten Bereiche nach oben oder nach unten ausgedehnt werden, je nach individuellem Bedarf und Vorschrift des Fachmannes.

Beispiel 1

7,4 g Salz des rac-3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl2-oxazolidinons mit (-)-Di-O-benzoyl-weinsäure-monohydrat [(-)-(R,R)-2,3-Dibenzoyloxy-bernsteinsäure-monohydrat; $\alpha_{546} = -132^\circ$ (Aethanol; c = 5%)] im Molverhältnis 1:1 werden in 325 ml Aceton gelöst und nach 36-stündigem Röhren bei Zimmertemperatur filtriert. Der Filterkuchen wird mit Aceton gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Nach Freisetzung der Base mit Hilfe von wässriger Natronlauge erhält man das (+)-(S)-3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl2-oxazolidinon als Kristalle. Das erste Kristallisat wird in 80%-iger Reinheit mit einer Ausbeute von 35,2% bezogen auf das eingesetzte Racemat erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von $2 \times 35,2 = 70,4\%$ der theoretisch möglichen Menge des (+)-(S)-Enantiomeren. $\alpha_D = +8,0^\circ$ (CHCl_3 ; c = 3,0%).

Das als Ausgangsmaterial verwendete rac-3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl2-oxazolidinon kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 474,5 g Kaliumhydroxid in 3,6 l Wasser wird in einer Stickstoffatmosphäre bei 50° mit 217 ml 4-Fluor-thiophenol versetzt und 15 Minuten bei Zimmertemperatur ge- röhrt. Nach Zugabe einiger Gramm Kupferpulver und von 536 g 2-Jod-5-methyl-benzoësäure wird das Gemisch 7 Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiss filtriert, mit konz. Salzsäure angesäuert und nochmal filtriert. Der Rückstand wird mit Wasser neutral gewaschen und unter ver- minderter Druck getrocknet. Man erhält 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-benzoësäure vom Schmelzpunkt 166-167°C.

300 g 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-benzoësäure in 2 l abs. Tetrahydrofuran werden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückflussbedingungen tropfenweise mit 780 ml einer 70%igen Natrium-dihydro-bis-(2-methoxy-äthoxy)-aluminatlösung in Benzol versetzt und eine weitere Stunde unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 4° abgekühlt, tropfenweise mit 1300 ml 3n Salzsäure angesäuert, dann mit konz. Salzsäure versetzt und mit Benzol extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhält 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-benzylalkohol als ein gelbes Oel.

337 g 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-benzylalkohol werden in 1 Liter abs. Benzol gelöst und auf Rückflusstemperatur gebracht. Die Lösung wird mit 190 ml Thionylchlorid tropfenweise versetzt und 45 Minuten weitergekocht. Das Reaktionsgemisch wird unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Benzol extrahiert; die Benzolauszüge werden eingedampft. Man erhält 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-benzylchlorid als ein braunes Oel.

115 g Kaliumcyanid in 150 ml Wasser werden mit 344 g 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-benzylchlorid in 450 ml Aethanol 10 Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Aethanol wird anschliessend unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird nacheinander mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-phenyl-acetonitril als ein dunkelbraunes Oel.

106 g 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-phenylacetonitril, 300 ml Aethanol, 100 g Kaliumhydroxid und 300 ml Wasser werden 5 Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt. Anschlies-

send wird das Aethanol unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und die neutralen Anteile mit Benzol ausgezogen. Die wässrige Lösung wird mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-phenylessigsäure als ein dunkelbraunes Oel, das nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan bei 117°C schmilzt.

1810 g Polyphosphorsäure werden in einer Stickstoffatmosphäre auf 128° erhitzt, rasch mit 173,6 g 3-Methyl-6-[(4'-fluor-phenyl)-thio]-phenylessigsäure versetzt und 10 Minuten bei 120-130° gerührt. Nach Zusatz von Eissplitter wird das Ganze mit Benzol extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 8-Fluor-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-on, das bei 103-104°C schmilzt.

103 g 8-Fluor-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-on werden in 550 ml Aethanol suspendiert und mit 24,3 g Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 10 Minuten unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nun nach Zugabe von Wasser mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält rac-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-ol als ein Oel.

103 g rac-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-ol, 500 ml Benzol und 38,4 g fein pulverisiertes Calciumchlorid werden bei 15° mit Salzsäuregas gesättigt und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Benzol gewaschen und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält

rac-10-Chlor-8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin,
das bei 63-64°C schmilzt.

29 g rac-10-Chlor-8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo-[b,f]thiepin in 130 ml Chloroform werden mit 45 g 3-[2-(1-Piperazinyl)-äthyl]-2-oxazolidinon 20 Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Chloroform wird abgedampft, der Rückstand in 3-n Methansulfonsäure und Aethylacetat gelöst, die Methansulfonsäurephase mit konzentrierter wässriger Natronlauge alkalisch gestellt und die ausgefallene Base in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformphase wird zur Reinigung über Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III) neutral chromatographiert. Das mit Chloroform eluierte rac-3-[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon wird aus Aethanol umkristallisiert und schmilzt bei 175-176°C.

Beispiel 2

Verwendet man in Beispiel 1 anstelle von Aceton 312 ml Aethanol als Lösungsmittel, so erhält man nach 36-stündigem Röhren bei Raumtemperatur und Freisetzung der Base mit wässriger Natronlauge das (-)-(R)-3-[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon als Kristalle. Das erste Kristallisat wird in etwa 87%-iger Reinheit mit einer Ausbeute von etwa 40% bezogen auf das Racemat erhalten, d.h. etwa 80% der Theorie.

$$\alpha_D = -10,4^\circ \text{ (CHCl}_3; c = 2\%).$$

Beispiel 3

3 g Salz des rac-3-[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinons mit (+)-Campher-10-sulfonsäure-monohydrat [(S)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure-monohydrat; $\alpha_{546} = +28,0^\circ$]

609850/1117

ORIGINAL INSPECTED

(Wasser; $c = 10\%$) im Molverhältnis 1:2 werden in 5 ml Aceton gelöst und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von 5 ml Aceton wird das Ganze noch 2 Stunden stehen gelassen und sodann mit 3 ml Aceton versetzt. Die Lösung wird nun bei Zimmertemperatur 85 Stunden stehen gelassen und der erhaltene Niederschlag anschliessend abfiltriert und in Aceton gewaschen. Man erhält das Di-(campher-10-sulfonsäure)-salz von $(+)-(S)-3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}]$ -äthyl $\bar{1}$ -2-oxazolidinon $[(+)-(S)-3-\bar{2}-4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}]$ -äthyl $\bar{1}$ -2-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-bornansulfonat (1:2)], aus welchem durch Behandlung mit wässriger Natronlauge die Base freigesetzt wird. Das erste Kristallisat wird in etwa 84%-iger Reinheit mit einer Ausbeute von 23,3% bezogen auf das Racemat erhalten, d.h. 46,6% der Theorie. $\alpha_D = +9,5^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1\%$).

Beispiel 4

20 g rac-3- $\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}]$ -äthyl $\bar{1}$ -2-oxazolidinon werden zusammen mit 22,6 g $(+)$ -Campher-10-sulfonsäure-monohydrat [(S)-2-Oxo-bornan-sulfonsäure-monohydrat; $\alpha_{546} = +28,0^\circ$ (Wasser; $c = 10\%$)] und 350 ml Aceton unter Röhren bei Rückflusstemperatur gehalten und mit einer geringen Menge Di-(campher-10-sulfonsäure)-salz von $(+)-(S)-3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}]$ -äthyl $\bar{1}$ -2-oxazolidinon angeimpft. Das Reaktionsgemisch wird 72 Stunden unter Röhren bei Rückflusstemperatur gehalten. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Aceton gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält reines, weisses Di-(campher-10-sulfonsäure)-salz von $(+)-(S)-3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}]$ -äthyl $\bar{1}$ -2-oxazolidinon

$(+)-(S)-3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]thiepin-10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}\text{-}\bar{2}\text{-oxazolidinon}\text{-}(S)\text{-}2\text{-oxo-}10\text{-bornansulfonat (1:2)}]$; $\alpha_D = +23,6^\circ$, $\alpha_{364} = +78,2^\circ$ (Dimethylformamid; $c = 3,0\%$) Smp. 94°C (Zers.). Der niedrige Schmelzpunkt ist auf das amorph-kristalline Produkt zurückzuführen.

Das obige Prozedere wird mit 100 g rac-3- $\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]thiepin-10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}\text{-}\bar{2}\text{-oxazolidinon}$, 113,2 g $(+)$ -Campher-10-sulfonsäure-monohydrat und 300 ml Aceton wiederholt, jedoch wird 24 Stunden anstelle von 72 Stunden unter Rückfluss gerührt und das Trocknen unter verminderter Druck verlängert. Man erhält das Di-(campher-10-sulfonsäure)-salz von $(+)-(S)-3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]thiepin-10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}\text{-}\bar{2}\text{-oxazolidinon}$, $\alpha_D = +14,9^\circ$, $\alpha_{364} = +104,0^\circ$ (Chloroform; $c = 3,0\%$) Smp. $174\text{-}175^\circ\text{C}$ (nach dem Umkristallisieren aus Aceton).

Das erhaltene Salz wird zur Freisetzung der Base an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I (basisch) mit Chloroform: Aethanol (9:1) chromatographiert. Das eluierte $(+)-(S)-3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]thiepin-10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}\text{-}\bar{2}\text{-oxazolidinon}$ wird aus Aethanol umkristallisiert. Das so erhaltene, praktisch 100% reine Produkt schmilzt bei $170\text{-}170,5^\circ\text{C}$. $\alpha_D = +13,6^\circ$; $\alpha_{365} = -182,0^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 2,5\%$). Ausbeute 35,2% bezogen auf das Racemat, d.h. 60,4% der Theorie.

Das entsprechende Dimethansulfonat bzw. Maleat wird durch Behandeln dieser Base mit Methansulfonsäure oder Maleinsäure hergestellt.

Beispiel 5

5,0 g Salz des *rac*-3- $\bar{\beta}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\beta}$ -2-oxazolidinon mit (+)-(R,R)-Weinsäure [$\alpha_{546} = +15,0^\circ$ (Wasser; c = 10%)] im Molverhältnis 1:1 werden in 500 ml Aceton gelöst und nach 24-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur filtriert. Der Filterkuchen wird mit Aceton gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhält 3- $\bar{\beta}$ -[4-(R)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\beta}$ -2-oxazolidinon-(R,R)-tartrat (1:1); $\alpha_{365} = +98,6^\circ$ (Dimethylformamid; c = 2,0%); Zersetzungspunkt 172°C. Nach Freisetzung der Base mit Hilfe von wässriger Natronlauge erhält man kristallines (R)-3- $\bar{\beta}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\beta}$ -2-oxazolidinon; $\alpha_{365} = +183,85^\circ$ (CHCl₃; c = 0,5%) von über 99%-iger Reinheit. Ausbeute 54,4% der theoretischen Menge.

Beispiel 6

4,22 g Salz des *rac*-3- $\bar{\beta}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\beta}$ -2-oxazolidinon mit (+)-(S,S)-Di-O-(p-toluoyl)-Weinsäure [$\alpha_{546} = +165^\circ$ (Aethanol; c = 1,0%)] im Molverhältnis 1:1 werden in 225 ml absolutem Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur gerührt. Das ausgefallene Salz wird filtriert, mit Methanol gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhält reines (S)-3- $\bar{\beta}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\beta}$ -2-oxazolidinon-2,3-di-O-p-toluoyl-(S,S)-tartrat (1:1); $\alpha_{365} = +31,6^\circ$ (CHCl₃; c = 2,00%). Ausbeute 81,8% der Theorie.

Beispiel 7

6,76 g Salz des rac-3- $\bar{\gamma}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinons mit (+)-(S)-2,2'-(1,1'-Dinaphthyl)-phosphorsäure [α_D = +617° (Methanol; c = 1,0%)] im Molverhältnis 1:2 werden in 1140 ml absolutem Aethanol gelöst. Die leicht hellgelbe Lösung wird vorzugsweise mit einer geringen Menge 3- $\bar{\gamma}$ -{4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(S)-(+)-4-hydroxydinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphhepin-4-oxid (1:2) angeimpft. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden gerührt. Das erhaltene Kristallisat wird abfiltriert und mit Aethanol gewaschen. Man erhält reines 3- $\bar{\gamma}$ -{4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(S)-(+)-4-hydroxydinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphhepin-4-oxid (1:2). α_D = +349,32°, α_{365} = +949,3° (Dimethylformamid; 2,0%) Schmelz/Zersetzungsprodukt 212°C. Ausbeute 59,0% der Theorie.

Beispiel 8

4,52 g Salz des rac-3- $\bar{\gamma}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon mit (-)-(R)-2-Oxo-bornan-sulfonsäure-10 [α_D = -20,2°, α_{546} = -26,7° (H₂O; c = 5,40%)] im Molverhältnis 1:2 werden in 55 ml Aethanol gelöst und bei 40°C mit (R)-3- $\bar{\gamma}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(R)-2-oxo-10-bornansulfonate (1:2) angeimpft. Nach 48-stündigem Rühren wird bei Zimmertemperatur filtriert. Der Filterkuchen wird mit Aethanol gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält (R)-3- $\bar{\gamma}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl- $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(R)-

2-oxo-10-bornansulfonat (1:2); $\alpha_D = -15,7^\circ$; $\alpha_{365} = -112,3^\circ$
(CHCl_3 ; $c = 2,50\%$). Ausbeute etwa 55% der Theorie (etwa 90% rein).

Beispiel 9

5 g Salz des *rac*-3- $\bar{\gamma}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon mit (+)-(S)-3-endo-Brom-2-oxo-bornan-sulfonsäure-10 [$\alpha_D = +92,3^\circ$, $\alpha_{365} = +554,2^\circ$, $\alpha_{436} = +231,5^\circ$ (Wasser; $c = 0,60\%$)] im Molverhältnis 1:2 werden in 100 ml Aethanol gelöst und vorzugsweise mit einer geringen Menge 3- $\bar{\gamma}$ -[4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl]-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(S)-3-endo-brom-2-oxo-10-bornansulfonat (1:2) angeimpft. Das auskristallisierte Salz wird nach 48-stündigem Rühren bei Zimmtemperatur filtriert. Der Filterkuchen wird mit Aceton gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält 3- $\bar{\gamma}$ -[4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl]-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(S)-3-endo-brom-2-oxo-10-bornansulfonat (1:2); $\alpha_D = +71,2^\circ$, $\alpha_{365} = +358,0^\circ$ (Dimethylformamid; $c = 2,0\%$), Schmelz/Zersetzungspunkt 134°C.

Nach Freisetzung der Base an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I (basisch) mit Chloroform:Aethanol (9:1) erhält man (S)-3- $\bar{\gamma}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon; $\alpha_D = -182,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,50\%$) vom Schmelzpunkt 179°C. Ausbeute 15,3% der Theorie (etwa 96% rein).

Beispiel 10

6,13 g Salz des *rac*-3- $\bar{\gamma}$ -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon mit (+)-(R)-3-endo-Brom-2-oxo-bornansulfonsäure-8

609850/1117

$[\alpha_D = +81,7^\circ, \alpha_{436} = +218,4^\circ$ (Wasser; $c = 2,0\%$)] im Molverhältnis 1:2 werden in 287 ml Aethanol gelöst, vorzugsweise mit 3- $\bar{\gamma}$ -{4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl}-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(R)-3-endo-brom-2-oxo-8-bornansulfonat (1:2) angeimpft, und nach 24-stündigem Röhren bei Zimmertemperatur filtriert. Das Diastereomerensalz wird gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält reines 3- $\bar{\gamma}$ -{4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl}-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(R)-3-endo-brom-2-oxo-8-bornansulfonat (1:2); $\alpha_{365} = +491,3^\circ$ (Dimethylformamid; $c = 2,00\%$), Zersetzung ab 187°C.

Nach Freisetzung der Base mit Hilfe von wässriger Natronlauge und Umkristallisation aus Aethanol erhält man reines (S)-3- $\bar{\gamma}$ -{4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl}-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon; $\alpha_D = +12,4^\circ, \alpha_{365} = -186,7^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,498\%$) vom Schmelzpunkt 168,5-169,5°C. Ausbeute 69,5% der Theorie.

Beispiel 11

10 g rac-3- $\bar{\gamma}$ -{4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl}-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon werden zusammen mit 11,3 g (+)-Campher-10-sulfäure-monohydrat $[\alpha_{546} = +28,0^\circ$ (Wasser; $c = 10\%$)] und 130 ml Methyläthylketon unter Röhren bei Rückflusstemperatur gehalten und vorzugsweise mit einer geringen Menge von (+)-3- $\bar{\gamma}$ -{4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl}-äthyl $\bar{\gamma}$ -2-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-bornansulfonat (1:2) angeimpft. Nach 3 Stunden werden weitere 70 ml Methyläthylketon zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden unter Röhren bei Rückflusstemperatur gehalten. Der erhaltene

Niederschlag wird abfiltriert, mit Methyläthylketon gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält weisses (+)-3-/2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl-2-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-bornan-sulfonat (1:2); [α_D = +14,1°, α_{365} = +102° (CHCl₃; c = 3,0%)] Smp. 164-166°C.

Das erhaltene Salz wird zur Freisetzung der Base an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I (basisch) mit Chloroform: Aethanol (9:1) chromatographiert. Das eluierte (+)-(S)-3-/2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl-2-oxazolidinon wird aus Aethanol umkristallisiert. Das mit 96%-ige Reinheit erhaltene Produkt schmilzt bei 167,5-169,9°C. α_D = +12,9°; α_{365} = -168,9° (CHCl₃; c = 2,5%). Ausbeute 41% bezogen auf Racemat, d.h. 82% der Theorie.

Beispiel 12

0,59 g angereichertes (+)-(S)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin [α_D = +30,8°, α_{546} = +30,8° (CHCl₃; c = 2,50%)] werden zusammen mit 0,47 g pulverisiertem Kaliumcarbonat, 0,033 g Kaliumjodid und 4 ml Toluol mit 0,64 g 4-(2-Chloräthyl)-oxazolidinon versetzt und 20 Stunden unter Rückfluss und Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Benzol verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Benzolextrakt wird an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe III (neutral) mit Chloroform chromatographiert. Das eluierte (+)-(S)-3-/2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl-2-oxazolidinon; [α_D = +10,0°, α_{365} = -132,8° (CHCl₃, c = 2,50%)] kann zur weiteren Reinigung mit (+)-(S)-2-Oxo-bornan-sulfonsäure-10 in Aceton nach den Angaben in Beispiel 4 behandelt werden. Man

erhält (+)-3-2-{4-[(S)-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo-[b,f]thiepin-10-yl]-1-piperazinyl}-äthyl2-oxazolidinon-(S)-2-oxo-10-bornansulfonat (1:2), woraus die Base an Aluminium-oxid der Aktivitätsstufe I (basisch) freigesetzt wird. Das eluierte, reine (+)-(S)-3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl2-oxazolidinon wird aus Aethanol umkristallisiert. Das erhaltene, reine Produkt schmilzt bei 170,5°C. $\alpha_D = +13,2^\circ$, $\alpha_{365} = -180,6^\circ$ (CHCl₃; c = 0,50%).

Das als Ausgangsmaterial verwendete, angereicherte (+)-(S)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin kann wie folgt hergestellt werden:

71 g rac-10-Chlor-8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin in 95 ml Chloroform werden mit 89 ml 1-Carbäthoxy-piperazin 60 Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderterem Druck eingedampft. Man erhält rohes, öliges 1-Carbäthoxy-4-(8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin.

106,5 g 1-Carbäthoxy-4-(8-fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin, 915 ml Aethylenglykol, 38,3 g Kaliumhydroxid und 4,1 ml Wasser werden 7 Stunden auf 160°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wird mit 0,5 m wässriger Methansulfonsäure gewaschen. Die wässrige Methansulfonsäurelösung wird mit wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Der erhaltene Benzol-extrakt wird zur Reinigung an Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe I (basisch) mit Benzol, Chloroform und Aethylalkohol chromatographiert. Das eluierte rac-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin wird zur weiteren

Reinigung dreimal in das entsprechende Dihydrochlorid mit Hilfe von äthanolischer Salzsäure und Aether übergeführt. Die aus n-Hexan umkristallisierte reine Base des rac-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin schmilzt bei 80-82°C.

0,94 g Salz des rac-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazins mit 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonsäure-mono-hydrat [$\alpha_D = -20,0^\circ$ (Methanol; c = 2,0 %)] im Molverhältnis 1:1 werden in 68 ml Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur 196 Stunden stehen gelassen, hernach 140 Stunden gerüht und anschliessend filtriert. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält angereichertes, weisses 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonat-salz von (R)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin; $\alpha_D = -6,3^\circ$, $\alpha_{436} = +14,8^\circ$, $\alpha_{305} = +117,8^\circ$ (Methanol; c = 0,20%). Smp. 262°C (Zers.).

Das obige Vorgehen wird unter Verwendung von 367 ml Aethanol anstelle des Methanols wiederholt. Zusätzlich wird die Lösung mit einer geringen Menge 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonat-salz von (R)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin angeimpft. Nach 192-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird filtriert, der erhaltene Filterkuchen mit Aethanol gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält angereichertes weisses 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonat-salz von (R)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin; $\alpha_D = -5,5^\circ$, $\alpha_{436} = +14,1^\circ$, $\alpha_{365} = +113,2^\circ$. (Methanol; c = 0,20%). Smp. 262°C (Zers.).

35,3 g Salz des rac-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazins mit 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonsäure-monohydrat [$\alpha_D = -20,2^\circ$ (Methanol, c = 2,0%)] im Molverhältnis 1:1 werden in 2800 ml absolutem Methanol gelöst und mit einer geringen Menge 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonat-salz von (R)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin angeimpft. Das Reaktionsgemisch wird 26 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der erhaltene erste Niederschlag wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Man erhält weisses 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonat-salz von (R)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin, $\alpha_D = -6,5^\circ$, $\alpha_{436} = +15,0^\circ$, $\alpha_{365} = +118,5^\circ$ (Methanol; c = 0,20%) Smp. 259°C (Zers.).

Wird das erhaltene Salz aus Methanol umkristallisiert, sind seine optischen Drehwerte $\alpha_D = -5,5^\circ$, $\alpha_{430} = +18,0^\circ$, $\alpha_{365} = +123,5^\circ$. (Methanol; c = 0,20%) Smp. 262°C (Zers.).

Aus dem Filtrat der optischen Spaltung können durch Erhöhung der Konzentration des Diastereomerensalzes auf 2,2 bzw. 2,7% (Abdampfen von Methanol) weitere zwei Portionen von 2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonat von (R)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin

2. Portion: $\alpha_D = -6,5^\circ$, $\alpha_{436} = +13,0^\circ$, $\alpha_{365} = +107,5^\circ$ (Methanol; c = 0,20%).

3. Portion: $\alpha_D = -6,5^\circ$, $\alpha_{436} = +10,5^\circ$, $\alpha_{365} = +99,5^\circ$ (Methanol; c = 0,20%)

isoliert werden.

Die Ausbeute an kristallisiertem Diastereomerensalz beträgt 83,8% der Theorie.

Das erhaltene, angereicherte (S)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin-2,3:4,6-di-O-isopropyliden-alpha-L-xylo-2-hexulofuranosonat wird zur Freisetzung in 0,5-m wässriger Methansulfonsäure gelöst, mit Ammoniak versetzt und mit Benzol ausgezogen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält öliges (+)-(S)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin; $\alpha_D = +30,8^\circ$, $\alpha_{436} = +30,8^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 2,50\%$).

3,47 g (+)-(S)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin aus dem Filtrat der oben erwähnten 3. Portion und mit den Drehwerten $\alpha_D = +30,8^\circ$, $\alpha_{438} = +30,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2,50\%$) werden zusammen mit 3,98 g (-)-(R,R)-2,3-Dibenzoyloxy-bernsteinsäure-monohydrat [$\alpha_{546} = -132^\circ$ (Aethanol, $c = 5,0\%$)] und 70 ml Aethanol bei Zimmertemperatur 24 Stunden gerührt und anschliessend filtriert. Das Kristallisat wird mit Aethanol gewaschen und unter verminderter Druck getrocknet. Durch nochmalige Umkristallisation aus Aethanol erhält man 2,3-Di-O-benzoyloxy-bernsteinsäuresalz von (+)-(S)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin $\alpha_D = -12,5^\circ$, $\alpha_{436} = -53,5^\circ$, $\alpha_{365} = -174,3^\circ$ (Dimethylformamid; $c = 1,0\%$) und Smp. von 177,5°C (Zers.).

Das durch Umkristallisation aus Aethanol erhaltene Salz wird zur Basen-freisetzung mit wässrigem Ammoniak und Benzol versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält (+)-(S)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin.

Beispiel 13

5,0 g angereichertes $(-)$ -(R)-3- $\bar{\gamma}$ -[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon $[\alpha_D^{20} = -9,5^\circ, \alpha_{365} = +125,0^\circ$ ($\text{CHCl}_3, c = 2,50\%$)] wird in 81 ml 0,5-m Methansulfonsäure unter Röhren 18 Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt und anschliessend mit Benzol versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus n-Hexan. Man erhält rac-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-ol vom Schmelzpunkt 89,5-90°C. Ausbeute 97%. Das Produkt kann gemäss Beispiel 1 in die 10-Chlor-Verbindung übergeführt werden, die anschliessend in Beispiel 1 oder 11 eingesetzt werden kann.

Beispiel 14

2,3 g angereichertes (R)-1-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-piperazin $[\alpha_D = -25,0^\circ$ ($\text{CHCl}_3; c = 2,50\%$)] werden in 0,57-m Methansulfonsäure 24 Stunden unter Röhren auf Rückfluss erhitzt und analog Beispiel 13 aufgearbeitet. Zur Reinigung wird der Benzol-Extrakt an Kieselgel (0,2-0,5 mm) mit Chloroform chromatographiert. Das eluierte, ölige rac-8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-ol schmilzt nach Umkristallisation aus n-Hexan bei 90,5°C.

Pharmazeutische Zubereitungsformen können unter Zuhilfenahme üblicher Methoden hergestellt werden. Beispiele für solche pharmazeutische Zubereitungsformen sind die folgenden:

Beispiel 15

Tabletten

	<u>pro Tablette</u>
(+)-(S)-3- β -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon	100 mg
Lactose	202 mg
Maisstärke	80 mg
Hydrolysierte Maisstärke	20 mg
Calciumstearat	8 mg
 Totalgewicht	 410 mg

Der Wirkstoff, die Lactose, die Maisstärke und die hydrolysierte Maisstärke werden gemischt und mit Wasser zu einer zähen Paste granuliert. Diese Paste wird durch ein Sieb passiert und anschliessend bei 45°C über Nacht getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb passiert und anschliessend mit dem Calciumstearat vermischt. Die erhaltene Mischung wird zu Tabletten von einem Gewicht von 410 mg und mit einem Durchmesser von etwa 10 mm gepresst.

Beispiel 16

Tabletten

	<u>pro Tablette</u>
(+)-(S)-3- β -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon	25,0 mg
Lactose	114,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Gelatinisierte Maisstärke	8,0 mg
Calciumstearat	3,0 mg
 Totalgewicht	 200,0 mg

Der Wirkstoff, die Lactose, die Maisstärke und die gelatinierte Maisstärke werden innig miteinander vermischt. Die Mischung wird durch eine Zerkleinerungsmaschine passiert und anschliessend mit Wasser zu einer dicken Paste befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb passiert. Das feuchte Granulat wird bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird mit dem Calciumstearat gründlich vermischt. Das Granulat wird nun zu Tabletten von einem Gewicht von 200 mg und einem Durchmesser von etwa 8 mm gepresst.

Beispiel 17

<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
(+)-(S)-3-/[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon-dimethansulfonat	14,5 mg
Lactose	124,5 mg
Maisstärke	50,0 mg
Gelatinisierte Maisstärke	8,0 mg
Calciumstearat	3,0 mg
Totalgewicht	200,0 mg

Der Wirkstoff, die Lactose, die Maisstärke und die gelatinisierte Maisstärke werden innig miteinander vermischt. Die Mischung wird durch eine Zerkleinerungsmaschine passiert und anschliessend mit Wasser zu einer dicken Paste befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb passiert. Das feuchte Granulat wird bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird mit dem Calciumstearat gründlich vermischt. Das Granulat wird nun zu Tabletten von einem Gewicht von 200 mg und einem Durchmesser von etwa 8 mm gepresst.

Beispiel 18

<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
(+)-(S)-1- <u>2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl</u> -2-pyrrolidinon-maleat	25,00 g
Milchzucker	110 g
Maisstärke	61,00 g
Talk	3,40 g
Magnesiumstearat	0,60 g
	<hr/>
	200,00 g

Die Ingredienzien werden innig miteinander vermischt und zu Tabletten von je 200 mg gepresst. Anschliessend werden sie mit Aethylcellulose und Carbowax überzogen.

Beispiel 19

<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
(+)-(S)-3- <u>2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl</u> -2-oxazolidinon-dimethansulfonat	29,0 mg
Lactose	156,0 mg
Maisstärke	30,0 mg
Talk	5,0 mg
	<hr/>
Totalgewicht	220,0 mg

Der Wirkstoff, die Lactose und die Maisstärke werden innig miteinander vermischt und durch eine Zerkleinerungsmaschine passiert. Die Mischung wird nun mit dem Talk gründlich vermischt und in harte Gelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 20

<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
(+)-(S)-3- <u>2</u> -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon	25,5 mg
Lactose	159,5 mg
Maisstärke	30,0 mg
Talk	5,0 mg
<u>Totalgewicht</u>	<u>220,0 mg</u>

Der Wirkstoff, die Lactose und die Maisstärke werden innig miteinander vermischt und durch eine Zerkleinerungsmaschine passiert. Die Mischung wird nun mit dem Talk gründlich vermischt und in harte Gelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 21Parenterale Zubereitungsform

Jede 1 ml Ampulle enthält:

(+)-(S)-3- <u>2</u> -[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon	10,20 mg (2% Ueberschuss)
Methansulfonsäure für Injektionszwecke	2,17 mg
Glucose für Injektionszwecke	40,0 mg
Wasser für Injektionszwecke q.s. ad	1 ml

102 g Wirkstoff werden in 2900 g Aethanol gelöst und mit 21,7 g Methansulfonsäure für Injektionszwecke versetzt. Das Aethanol wird abdestilliert. Das bis zur Gewichtskonstanz unter stark vermindertem Druck getrocknete Salz wird mit 400 g Glucose versetzt, in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit Wasser für Injektionszwecke auf ein Volumen von 10000 ml

ergänzt. Die Lösung wird entweder steril filtriert, in farblose Ampullen abgefüllt, mit Stickstoff begast und versiegelt oder in farblose Ampullen abgefüllt, mit Stickstoff begast, versiegelt und anschliessend 30 Minuten mit strömendem Dampf sterilisiert oder bei 120°C autoklaviert.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung des (+)-(S)-Enantiomeren von $3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]\text{thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}\text{-äthyl}\bar{7}\text{-}2\text{-oxazolidinon}$ und von Salzen dieser Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man
 - a) racemisches $3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]\text{thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}\text{-äthyl}\bar{7}\text{-}2\text{-oxazolidinon}$ in die Enantiomeren spaltet und das (+)-(S)-Enantiomere isoliert, oder dass man
 - b) das entsprechende Enantiomere von $1\text{-}(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]\text{thiepin-}10\text{-yl})\text{-piperazin}$ mit einem $2\text{-}(2\text{-X-Aethyl)\text{-}oxazolidinon}$, worin X eine austretende Gruppe darstellt, umsetzt,wonach man erwünschtenfalls das erhaltene Produkt in ein Salz überführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Spaltung der optischen Isomeren gemäss Verfahrensalternative a) durch Kristallisation mit (+)-Campher-10-sulfonsäure in einem niederen Dialkylketon durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Dialkylketon Aceton verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man rac- $3-\bar{2}-[4-(8\text{-Fluor-}10,11\text{-dihydro-}2\text{-methyl-}dibenzo[b,f]\text{thiepin-}10\text{-yl})\text{-}1\text{-piperazinyl}\text{-äthyl}\bar{7}\text{-}2\text{-oxazolidinon}$ mit (+)-Campher-10-sulfonsäure in Aceton unter Rückflussbedin-

gungen erhitzt, das ausfallende, optisch aktive Salz abtrennt und aus dem erhaltenen Salz die freie Base freisetzt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Auskristallisation des optisch aktiven Salzes durch Animpfen mit demselben Salz in reiner, fester Form beschleunigt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man aus dem erhaltenen, optisch aktiven Salz die freie Base durch Chromatographie an einem basischen Träger freisetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als basischen Träger Aluminiumoxid verwendet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man das nach der Spaltung der Enantiomeren erhaltene (-)-Enantiomere racemisiert und das erhaltene Racemat in den Prozess zurückführt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Spaltung der optischen Isomeren gemäss Verfahrensalternative a) durch Kristallisation mit (-)-Di-O-benzoylweinsäure in einem niederen Dialkylketon durchführt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Dialkylketon Aceton verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Spaltung der optischen Isomeren gemäss Verfahrensalternative a) durch Kristallisation mit (+)-(R,R)-Weinsäure in einem niederen Dialkylketon durchführt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Dialkylketon Aceton verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Spaltung der optischen Isomeren gemäss Verfahrensalternative a) durch Kristallisation mit (+)-(S,S)-Di-O-(p-toluoyl)-weinsäure in einem niederen Alkanol durchführt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Alkanol Methanol verwendet.

15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Spaltung der optischen Isomeren gemäss Verfahrensalternative a) durch Kristallisation mit (+)-(S)-2,2'-(1,1'-Dinaphthyl)-phosphorsäure in einem niederen Alkanol durchführt.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Alkanol Aethanol verwendet.

17. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Spaltung der optischen Isomeren gemäss Verfahrensalternative a) durch Kristallisation mit (+)-(S)-3-endo-Brom-2-oxo-bornan-sulfonsäure-10 in einem niederen Alkanol durchführt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Alkanol Aethanol verwendet.

19. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Spaltung der optischen Isomeren gemäss Verfahrensalternative a) durch Kristallisation mit (+)-(S)-3-endo-Brom-2-oxo-bornan-sulfonsäure-8 in einem niederen Alkanol durchführt.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man als niederes Alkanol Aethanol verwendet.

21. Verfahren zur Herstellung von Präparaten mit Wirkung auf das Nervensystem, dadurch gekennzeichnet, dass man das (+)-
(S)-Enantiomere von 3-[2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-
dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon
oder ein Salz dieser Verbindung als wirksamen Bestandteil mit
zur therapeutischen Verabreichung geeigneten, nicht-toxischen,
inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen und
flüssigen Trägern und/oder Excipientien vermischt.

22. Präparat mit Wirkung auf das Nervensystem, gekenn-
zeichnet durch einen Gehalt an dem (+)-(S)-Enantiomeren von 3-[2-
[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-
1-piperazinyl]-äthyl]-2-oxazolidinon oder an einem Salz dieser
Verbindung.

23. Das (-)-(R)-Enantiomere von 3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl-2-oxazolidinon und Salze dieser Verbindung.

24. Das (+)-(S)-Enantiomere von 3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl2-oxazolidinon und Salze dieser Verbindung.

25. (+)-(S)-3-2-[4-(8-Fluor-10,11-dihydro-2-methyl-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl2-oxazolidinon.

609850/1117